

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

109

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GUÉRON Isidore

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Mai 1910 à Plovdiv (Bulgarie)

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA GRIPPE

ETIOLOGIE - PROPHYLAXIE - TRAITEMENT

Président : M.-L. TANON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

1938

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GUÉRON Isidore

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Mai 1910 à Plovdiv (Bulgarie)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA GRIPPE ETIOLOGIE - PROPHYLAXIE - TRAITEMENT

Président : M.-L. TANON, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.....	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BOULIN.....	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.....	Pathologie médicale.
COSTE.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY.....	Urologie.
FUNCK.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.....	Physiologie.
DE GENNES.....	Pathologie médicale.
GIROUD.....	Histologie.
HAGUENAU.....	Pathologie médicale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD.....	Pharmacologie.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologique.
JOANNON.....	Hygiène.
LACOMME.....	Obstétrique.

MM.	
LANTUÉJOUL....	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX.....	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.....	Pathologie médicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET...	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
DUPETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE...	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
RENARD.....	Ophthalmologie.
RICHEL.....	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TROISIER.....	Pathologie expérimentale.
TURPIN.....	Pathologie médicale.
VIGNES.....	Obstétrique.
WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVÉ.....	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PHILIBERT.....	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET.....	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.....		BROCC.....	
BRULÉ.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER.....	
CHIRAY.....		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT.....		MOURE.....	
DUVOIR.....		QUENU.....	
LIAN.....		SCHWARTZ.....	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT..		VELTER.....	
SÉZARY.....			

MM.	
ESCALLE.....	} Clinique obstétricale.
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL.....	
METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Microbiologie.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Pieux souvenir de mon inaltérable affection.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Qu'ils veuillent trouver ici la marque la plus
touchante de mon profond amour filial et de
mon immense gratitude pour leur dévouement
et leurs sacrifices incessants.*

A MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Médecine coloniale

Conseiller technique du Ministre de la Santé Publique

Inspecteur Général des Services techniques d'Hygiène

à la Préfecture de Police

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse,

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

*Témoignage de respectueux dévouement et
de reconnaissance pour l'enseignement cli-
nique et pratique qu'il nous a toujours pro-
digué.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAY

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a fait profiter de ses précieux
enseignements. Qu'il nous permette de lui
exprimer ici notre vive reconnaissance.*

A MES MAITRES DE STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

(In memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWARTZ

MONSIEUR LE DOCTEUR MILLIAN

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU

MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAY

MONSIEUR LE DOCTEUR BASCH

MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER

MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MÉE

A MONSIEUR LE DOCTEUR NEFUSSY

En témoignage d'amitié.

INTRODUCTION

La grippe épidémique, connue encore sous le nom d'influenza, a été, au cours de ces dernières années, l'objet d'études extrêmement intéressantes ; elles se poursuivent, actuellement dans de nombreux laboratoires ayant déjà conduit à des conclusions qui bouleversent complètement les notions anciennes de son étiologie, et permettent d'espérer que, par leurs applications pratiques variées, la prophylaxie efficace de cette redoutable maladie pourra bientôt être réalisée.

En dehors des périodes d'épidémie, la grippe commune, le simple coryza-grippal, est considéré comme une maladie banale qui ne mérite même pas d'être correctement soignée. Et pourtant les faits de grippes graves, compliquées de phénomènes respiratoires des plus impressionnants, ne sont pas exceptionnels, même dans les périodes interpandémiques.

On était autrefois dans l'ignorance la plus absolue des raisons qui déterminent une telle différence de gravité suivant les individus. On était à se demander s'il s'agit bien de la même maladie et si ce n'est pas à tort que nous appliquons le terme de « grippe » au coryza infectieux banal.

Les infections grippales sérieuses, relativement rares

dans les périodes interpandémiques, furent la règle au cours des grandes pandémies, qui de tous temps sévirent dans le monde, à intervalles plus ou moins rapprochés.

Le retour offensif de la grippe, apparaissant brusquement dans les pays du monde entier, compte parmi les plus grands fléaux de l'humanité.

C'est par millions qu'on dénombre les victimes de chacune des épidémies. Celles qui ont évolué à deux reprises au cours du siècle dernier (1837 et 1889) et surtout celle qui est apparue à la fin de la grande guerre de 1914-1918, ont été étudiées avec beaucoup de minutie, sans que la nature véritable de la maladie, ni les moyens efficaces de la prévenir aient pu être découverts.

Dans un intéressant article paru récemment dans la *Revue Scientifique*, le Professeur TANON après un historique des épidémies, analyse clairement notre position actuelle devant la possibilité d'une épidémie nouvelle. Il démontre que la rareté de cas de grippe sévère, l'évolution de cette maladie infectieuse, dans de petits foyers étroitement limités, n'est qu'une très dans l'offensive du virus contre l'homme. Sans aucune cause apparente, une épidémie mondiale, non moins grave que les précédentes, peut éclater demain. Tout un faisceau d'arguments plaide même en faveur de l'imminence de ce danger. Les théories déjà anciennes de Bruck, qui invoquaient une modification de l'état électrique de l'atmosphère à l'origine des épidémies, ont permis de prévoir l'épidémie de 1918 et prédisent son retour offensif pour 1938. Tchijerzsky, qui a étudié la connexion entre l'activité solaire, l'électricité atmosphérique et les épidémies de grippe, situe également, d'après ses calculs, une vague infectieuse

entre 1930 et 1940. D'autres faits d'observation établissant une corrélation entre certaines modifications géologiques périodiques, et l'existence de pandémies, incitent également à craindre l'apparition, à brève échéance, d'une grave onde d'épidémie, et à prendre, dès ces premières menaces, des mesures prophylactiques très sévères.

Or, où en est actuellement la question de la prophylaxie de la grippe ? Quels sont les moyens collectifs et individuels qui permettent de s'en préserver ?

La réponse définitive à ces questions ne peut encore être donnée à l'heure actuelle. Mais, devant la possibilité d'une épidémie toute proche, tout médecin doit suivre, pas à pas, les progrès réalisés chaque jour dans l'étude de l'étiologie et de la pathogénie de cette affection. De cette étude, ne tardera pas à sortir une méthode de prévention et de traitement qui fera disparaître la grippe, comme la vaccination Jennerienne a fait disparaître la variole.

CHAPITRE PREMIER

ÉTIOLOGIE DE LA GRIPPE

Le problème de l'étiologie de la grippe est à l'étude depuis fort longtemps. Dès les premières années de l'ère Pastorienne, quelques notions solides sont acquises. On en jugera cependant la difficulté par l'exposé des travaux successifs le concernant. Pour arriver à une conception nouvelle et féconde de l'agent causal de la grippe, il a fallu les efforts incessants des meilleurs expérimentateurs de tous les pays.

RECHERCHES ANCIENNES

La notion clinique de contagiosité de la grippe s'est imposée au médecin dès 1880. La simultanéité de l'éclosion de la maladie dans différents pays s'expliquait par la possibilité de contamination rapide à longue distance, par l'intermédiaire des moyens de transport.

Les épidémies de grippe, sur un navire en pleine mer, ne se produisaient que si celui-ci avait eu un contact avec un

vaisseau venant d'un pays contaminé. Au cours d'une épidémie de grippe en Angleterre, sur 73 phares, 4 seulement ont été touchés et c'étaient précisément ceux dont les gardiens avaient été en permission.

Les premières recherches bactériologiques sur l'agent de la grippe ont abouti à la description, par Pfeiffer, en 1892, d'un cocobacille, filamenteux dans les milieux appauvris, lévuriforme dans ses formes dégénérées, immobile, sans spores ni capsules, se colorant difficilement et Gram négatif. Il est hémoglobophile, se cultive en milieu aérobie à 37°, sur gélose Levinthal, sur milieu riche en vitamines. Il peut se développer en cultures associées au contact du staphylocoque doré. Sa vitalité est faible. On le trouve fréquemment dans les voies respiratoires supérieures et même dans les bronches.

Vite on s'est aperçu que, pour important qu'il soit dans l'histoire de la grippe, le bacille de Pfeiffer n'était pas la cause unique de cette affection. On était obligé de reconnaître qu'il pouvait faire défaut dans les cas de grippe les plus authentiques, comme, par ailleurs, il pouvait vivre en saprophyte chez des sujets entièrement sains.

De 1914 à 1918, Krause, Forster, Silver, montrent la virulence des filtrats des sécrétions nasales des grippés, capables de reproduire la maladie après une incubation de 17 à 20 heures. Les mêmes recherches furent effectuées par Charles Nicolle et Le Bailly, en 1918, dans un pays épargné par la grippe.

Ces auteurs réussirent à provoquer une grippe typique, par l'inoculation de produits de sécrétions bronchiques d'un sujet atteint de grippe septicémique, prélevés précocement

avant le troisième jour de la maladie et filtrés sur bougie L 3, sous faible pression (30 à 40 $\frac{\text{cm}}{\text{m}}$ de Hg et peu de temps). L'inoculation nasale et conjonctivale de ces produits au *macacus cinicus* détermine, après une incubation de six jours, une maladie fébrile de trois jours. Leur inoculation sous-cutanée chez l'homme produit une grippe typique après six jours d'incubation. Le filtrat du sang de grippé, considéré comme inactif par Charles Nicolle et Le Bailly, est doué, en réalité, des mêmes propriétés. Dujarric de La Rivière le prouve en s'inoculant 4 cc. de filtrat du sang de quatre malades (dont un devait mourir). Après quatre jours d'incubation, une grippe sévère est apparue, guérie en quelques jours, mais avec une longue convalescence. Au dixième jour, une nouvelle tentative de reproduction de la maladie, par bécageonnage de la gorge, fut infructueuse.

Cette possibilité de reproduction de la maladie par les produits pathologiques filtrés a été confirmée par d'autres auteurs : Cunha, Magalhães, Fonesca au Brésil (décembre 1918), Yamanouchi, Sacakakami et Irvastima au Japon, les premiers expérimentant sur les singes, les derniers sur cinquante-deux volontaires de sexe masculin. D'autres travaux encore précisent, par la même technique, les lésions anatomiques obtenues et confirment l'existence d'une immunité consécutive à l'infection expérimentale (Gipson, Browmann, Connor, Eyer, Wilson, Bardford). Par contre, les filtrats de produits prélevés tardivement sont incapables de transmettre la maladie (Michel, Moreschi, Friedberger).

La virulence des produits filtrés fut diversement interprétée. Batford, Bashford et Wilson l'attribuaient à de fins

coccies, gram, anaérobies. Angerer, Leschke le mettaient sur le compte de corpuscules réfringents colorés par la fuschine.

L'hypothèse de Clynski et Gates qui, en 1921, décrivent, dans ces filtrats, un microbe minuscule, cultivable sur milieu de Smithnoguchi (organes, ascite, vaseline), microbes dénommés par les auteurs *bacillus pneumocintes*, connu plus de fortune. Pathogène chez le lapin, chez lequel il détermine, après un à deux jours d'incubation, un œdème hémorragique du poumon curable en trois jours, il était faiblement agglutiné par le sérum des grippés. Son rôle, soutenu par Læwe et Lehmann, Gordon et Derweiler, fut combattu par Lister qui a démontré l'impossibilité de reproduire la maladie chez l'homme par ce germe. L'existence de formes filtrantes du bacille de Pfeiffer, entrevue par l'auteur lui-même en 1920, démontrée en 1922 par Happe, puis Dujarric de La Rivière, a, de nouveau, attiré l'attention sur ce germe.

Le pouvoir pathogène de ce microbe est alors de nouveau étudié. Les inoculations faites sur l'homme par Schmidt-Sentsch, Cecil, Steffen, Emmvenn, M^{lle} Kopp, Lubinski, montrent bien des lésions inflammatoires au point de l'inoculation; l'inoculation au rhesus et cebus capicinum de bacilles isolés depuis six semaines et augmentés de virulence par onze passages sur la souris (Blake et Cecil, 1920), donnent bien quelques phénomènes bronchitiques, mais leur identité avec la grippe ne peut être favorablement démontrée.

Tous ces problèmes difficiles vont être éclairés d'un jour nouveau par les travaux décisifs entrepris récemment et qui ont trait au virus de la grippe humaine ou porcine.

RECHERCHES RÉCENTES

Ces recherches de pathologie comparée ont abouti à des résultats tellement importants que, d'ores et déjà on peut considérer le problème de la grippe comme résolu en grande partie. Nous décrirons successivement les faits concernant l'étiologie de la grippe, puis ceux qui ont trait à l'immunité conférée par cette affection.

ÉTIOLOGIE DE LA GRIPPE

L'étiologie de la grippe a été découverte grâce à l'étude de cette affection, ayant sévi sous forme épizootique parmi les porcs de l'Etat d'Iowa, en 1918. C'est la grippe du porc que nous étudierons pour commencer.

A) Etiologie de la grippe du porc ou hog-flu

La grippe du porc a été observée, en automne 1918, dans l'Etat d'Iowa, où elle a été magistralement décrite par Kohen ; au point de vue symptomatologique, elle se traduit par des signes généraux et des signes d'inflammation de tout l'arbre respiratoire, exactement comme la maladie humaine ; c'est une maladie grave ; un fait est très frappant : l'épizootie porcine était concomittente et son évolution strictement parallèle à celle de l'épidémie humaine.

L'examen bactériologique de l'exsudat bronchique et des lésions pulmonaires de ces animaux, quelquefois aussi l'examen des épanchements pleuraux et péricardiques, de la rate et du sang, montre la présence constante, à l'état pur ou associé à d'autres germes, d'un cocco-bacille en tous points semblable à celui décrit par Pfeiffer (Lewis et Shope).

Ce bacillus hémophilus influenzae (Suisse) existe chez tous les animaux atteints de hog-flu spontané, quel que soit l'élevage auquel ils appartiennent. Il existe aussi chez les animaux expérimentalement infectés. Il fait totalement défaut chez les animaux bien portants ou atteints d'une autre maladie que le hog-flu.

Il est facile de transmettre la maladie de porc à porc. Au cours des épizooties de 1928 et 1929, Shope prélève, dans huit élevages différents, des exsudats bronchiques d'animaux malades, les conserve dans l'eau salée et, à Princeton, épargnée par l'épidémie, il entreprend l'innoculation expérimentale de ces produits pathologiques. L'instillation intranasale de ceux-ci donne constamment, chez les animaux neufs, une grippe porcine typique : après une incubation de 24 à 48 heures, une invasion brusque, le hog-flu est tout à fait typique : il évolue en trois à quatre jours et peut être mortel.

Dans ce cas, les poumons sont le siège de condensations importantes : les plèvres et le péricarde sont souvent altérés ; la rate est volumineuse. Les animaux sacrifiées à l'acmé de leur maladie présentent une obstruction de tout le système bronchique, jusqu'aux ramifications les plus fines, par du

mucus très épais. L'atélectasie, dans le territoire des bronches complètement obstruées, tranche sur la congestion du reste du tissu pulmonaire.

On peut transmettre la maladie expérimentalement d'animal à animal, soit par instillation nasale de produits pathologiques d'un porc malade, soit par contagion de voisinage entre animaux du même box. L'incubation est alors un peu plus longue. Les échantillons prélevés dans les huit élevages de porcs d'Iowa sont identiques dans leurs propriétés, légèrement différents quant à l'intensité de la maladie qu'ils provoquent. La maladie expérimentale est, dans l'ensemble, plus grave que la maladie spontanée.

Quel est l'agent pathogène du hog-flu ? Est-ce le *Bacillus hemophilus influenzae* (Suisse) ? Sûrement pas. Ce microbe introduit en grande quantité dans les voies respiratoires du porc, y persiste à l'état pur, mais est incapable de produire le moindre symptôme ou la moindre lésion spécifique.

Est-ce un virus filtrant ? L'introduction dans les cavités nasales d'un cochon, de produits pathologiques filtrés détermine une maladie spécifique, mais bénigne, peu ou pas fébrile, simple coryza rapidement curable, désigné sous le nom de « maladie du filtrat ». Cette maladie est toutefois, en miniature, une influenza authentique : l'examen anatomo-pathologique des animaux sacrifiés montre des lésions pulmonaires analogues à celle du hog-flu typique, mais plus discrètes ; de plus, la « maladie du filtrat » est contagieuse de porc à porc. Le filtrat peut garder, pendant des semaines, ses propriétés, conservé dans la glycérine, dans la glacière, ou desséché

Enfin, nous le verrons, la maladie du filtrat entraîne l'immunité contre le hog-flu.

Bref, le virus filtrant du hog-flu, inoculé seul, détermine une maladie spécifique et contagieuse, mais bénigne.

Si, maintenant, on inocule simultanément ou successivement dans le nez d'un porc le virus filtrant plus haut décrit, et le bacillus hemophilus influenzae, un hog-flu typique est réalisé. On peut même introduire d'abord le bacille de Pfeiffer puis, 24 ou 48 heures après, le filtrat. Une influenza porcine typique s'en suivra. Aucun autre germe n'est capable de transformer ainsi l'action du virus filtrant. Par ailleurs, l'introduction du virus filtrant par injection intra-musculaire, même chez des animaux porteurs de bacilles de Pfeiffer, ne détermine aucun phénomène morbide.

CONCLUSION : L'influenza porcine est due à deux agents, dont l'action associée produit la maladie: *le virus filtrant est l'agent spécifique et la cause de la contagion*; le bacille associé est responsable de la gravité de la maladie, mais il est incapable de la produire seul.

B) *Etiologie de l'influenza humaine*

Les rapports que le simple coryza aigu, sporadique, pouvait avoir avec la grippe vraie, épidémique ou interpandémique, sont restés longtemps incertains. Nous possédons, actuellement, des preuves irrefutables de l'identité de nature entre les deux maladies.

Les études bactériologiques faites sur des sujets sains et de malades atteints de coryza banal par Shibley, Hanger et Doctrez (1926), démontrent qu'aucun microbe visible ne peut être incriminé à l'origine de cette affection. La flore microbienne naso-pharyngée se compose normalement de staphylocoques variés, de pneumocoques, de streptocoques non hémolytiques, de bacilles de Pfeiffer (surtout dans la gorge) et du bacille d'Hoffmann. Cette flore est retrouvée aussi chez le chimpanzé sain. Mais, alors qu'au cours du coryza spontané de celui-ci, tous les germes se multiplient activement, l'examen bactériologique du coryza humain montre une grande pauvreté de germes; et si le bacille de Pfeiffer, le streptocoque hémolytique ou le staphylocoque y foisonnent quelquefois, c'est toujours à la fin et non au début du rhume.

L'inoculation expérimentale du coryza banal peut être obtenue par les filtrats de produits de lavages, des cavités nasales des malades enrhumés. Les expériences déjà anciennes de Krause (1914), de Foster (1916), de Clinśky et Mc Cartney (1923) qui coucluent toutes dans ce sens ont été reprises récemment par Shibley, Mills et Dochey (1930).

Ces auteurs obtiennent une transmission d'homme à homme du coryza simple par instillation nasale de filtrat de produits pathologiques sur Berkefeld V et N. Le bacillus pneumosintes contenu quelquefois dans ce filtrat n'est nullement responsable des résultats obtenus : inoculé seul, il est dépourvu de tout pouvoir pathogène (Long et Doull).

Le coryza simple est donc dû à un virus filtrant. Des travaux récents ont démontré que ce virus filtrant est iden-

tique à celui qui est la cause de la grippe grave interpandémique. Des expériences ont été faites sur des volontaires par Dochez, Millé et Kœnland, au cours de l'influenza interpandémique de 1930. Ces volontaires sont choisis parmi les individus dont les voies respiratoires sont pauvres en germes, en particulier exemptes de pneumocoques qui pourraient aggraver la maladie expérimentale. De même ces sujets ne doivent pas avoir présenté de rhumes depuis six semaines, au moins. Le filtrat de produits pathologiques instillé dans le nez de tels individus détermine une maladie en tous points semblable au coryza simple et banal ; cultivé selon la technique que nous décrirons, ce filtrat produit chez l'homme toute une gamme de troubles allant du simple coryza jusqu'à la grippe la plus typique. C'est là la reproduction expérimentale des faits observés au cours des épidémies et des endémies de grippe où le même virus produit des lésions de gravité variable.

L'identité du virus du coryza et de celui de la grippe est donc démontrée.

La connaissance approfondie des facteurs pathogéniques multiples de la grippe porcine a donc incité à pousser plus loin l'analyse de la pathogénie de la grippe épidémique humaine. Comme pour le porc, il était indispensable de reprendre entièrement l'étude expérimentale du bacille de Pfeiffer et du virus filtrant, isolés au cours d'une grippe épidémique et étudiés séparément ou simultanément.

L'étude du pouvoir pathogène du bacille de Pfeiffer seul

est reprise, en 1936, par Smorodinstseff, Drobyševskaja et Shishkina. La bacille de Pfeiffer est purifié par trente-deux passages dans le péritoine de la souris, qu'il tue en 24 à 48 heures, à la dose de 0,5 cc. de culture de 20 heures. Ces auteurs étudient l'action de ce bacille sur quarante-deux volontaires qui reçoivent une à deux inhalations de ce germe finement pulvérisé à l'aide d'un dispositif spécial. Des témoins reçoivent des inhalations de bacilles de Pfeiffer tués, de bacilles de Hoffmann, de vaccin antityphique, etc., sans présenter de phénomènes comparables à ceux observés chez les sujets inoculés avec le Pfeiffer vivant. Ceux-ci présentent, après quelques heures seulement, un tableau morbide d'intensité variable, dont la durée va de 24 heures à cinq jours. Les signes locaux consistent en une forte inflammation conjunctivo-rhino-pharyngo-trachéo-bronchique. Les amygdales peuvent s'hypertrophier et s'accompagner d'adénopathie satellite. Des signes plus ou moins intenses de bronchite peuvent exister. La réaction générale est variable dans sa gravité. Quelquefois insignifiante, elle peut se traduire par une forte fièvre, des frissons, des arthralgies, de l'herpès ; chose importante, il y a leucocytose sanguine, et non leucopénie comme dans la grippe. L'examen bactériologique des voies respiratoires montre que le bacille de Pfeiffer s'y multiplie avec une rapidité prodigieuse alors que le nombre des autres agents microbiens banals ne se développe guère, et permet ainsi de conclure que les troubles observés sont bien dus au seul bacille de Pfeiffer. D'ailleurs, pendant la convalescence, des anti corps spécifiques contre ce microbe apparaissent dans le serum (détectable par la réaction des agglutinines, de fixation du complément). Au premier abord, le tableau mor-

bide peut ressembler à celui d'une grippe authentique. Il en diffère cependant par de nombreux points ; en effet, la maladie produite chez l'homme par le bacille de Pfeiffer est d'incubation et de durée plus courtes que la grippe, ne s'accompagne pas de complications pulmonaires habituelles ni de leucopénie, ne laisse pas d'immunité vis-à-vis de la grippe et, surtout, elle ne s'est jamais montrée contagieuse. Ces arguments permettent de conclure avec certitude que le bacille de Pfeiffer est pathogène pour l'homme mais qu'agissant seul il n'est pas responsable de la grippe.

Les mêmes auteurs essaient, d'autre part, de reproduire la grippe par des filtrats de produits pathologiques pris sur les grippés de l'épidémie de Léninegrad en 1936. La technique de l'inhalation employée était la même que pour celle du bacille de Pfeiffer. Les volontaires reçurent une inhalation de 30 minutes pendant trois jours consécutifs et c'est seulement au bout de ce laps de temps qu'ils présentèrent une légère élévation thermique, les symptômes d'une grippe légère, avec son coryza, ses douleurs sinusales, et des modifications de la formule sanguine dans le sens de la leucopénie. La maladie durait trois à quatre jours. Elle entraînait une immunité contre la grippe. Ainsi, l'innoculation à l'homme du filtrat de produits pathologiques de grippés produit une grippe, indiscutable, mais légère, spécifique et contagieuse, véritable maladie du filtrat, analogue au coryza banal et entraînant les mêmes phénomènes immunologiques.

L'agent essentiel de la grippe humaine est donc un virus filtrant,

Ainsi, le problème de la grippe humaine s'éclaire singulièrement. La maladie est due à un virus filtrant, très diffusible et très contagieux. Mais la gravité de l'affection qu'il détermine est fonction de la présence, de l'abondance et de la virulence de quelques germes qui lui sont associés, mais qui se transmettent difficilement ; en particulier, du bacille de Pfeiffer. Ces germes, seuls, sont inoffensifs.

C) *Le virus filtrant de la grippe*

Ainsi, la grippe humaine et porcine possèdent le caractère commun d'être provoquée par un virus filtrant. Les caractères généraux des deux souches sont identiques.

Les filtres généralement employés pour l'obtention de ce virus sont le Berkefeld V et N. Smith, Andrews et Laidlaw emploient des membranes de collodion préparées par Edfort, dont les pores sont mesurés et permettent d'évaluer les dimensions de l'agent invisible, à moins de $0\ \mu\ 3$.

Le virus filtrant peut se conserver assez longtemps en anaérobie à basse température (quelques jours et même une semaine). Des filtrats de produits de lavage naso-pharyngé, ou de tissu pulmonaire malade, restent ainsi conservés, virulents pendant ce laps de temps ; congelés et desséchés dans le vide, les même produits restent virulents pendant plus de quatre mois.

Une technique intéressante de culture du virus a été décrite par Dochez, Mills et Keenland (1931), après H. et

M. Maitland (1928) Lie et Riven (1930). C'est une culture sur tissu d'embryon de porcelet haché, et baigné dans une solution de Thyrode à 37°. On repique la culture tous les quatre jours ou, mieux, tous les deux ou trois jours. La culture reste virulente pendant plusieurs mois, puis perd sa virulence. Retirée de l'étuve, elle perd rapidement sa virulence, même si elle est conservée à la glacière dans la vaseline, même si elle est congelée et desséchée dans le vide. Des dilutions considérables très virulentes montrent que le virus se multiplie activement sur un tel milieu de cellules embryonnaires vivantes.

Mais les constatations les plus importantes pour l'étude de la grippe sont celles qui ont trait à l'existence d'animaux de laboratoire sensibles au virus.

Les singes (chimpanzés) sont sensibles à l'instillation nasale des virus et font un coryza typique. Ils peuvent d'ailleurs être atteints par la maladie spontanément.

L'animal de choix pour l'étude du virus grippal est le furet. Cet animal est sensible au virus de l'influenza humaine (Smith, Andrew et Laidlaw (1933), et à celui de l'influenza porcine (Shope). L'instillation nasale du virus filtrant provoque, chez le furet, après 48 heures d'incubation, une maladie à début brusque, caractérisé par un écoulement nasal, un catharre des voies respiratoires et des signes généraux dont le plus caractéristique est une fièvre à deux sommets (premier et troisième jours). La maladie dure dix jours. Un furet sacrifié à l'acmé de sa maladie montre une inflammation importante des cavités nasales, prédominant aux cornets, avec desquamation, disparition des cellules ciliées, et même

nécrose de toute l'épaisseur de l'épithélium. La maladie est cependant curable dans la totalité des cas. L'instillation du virus à des furets sous anesthésie générale, favorisant une absorption plus profonde et plus complète du virus, détermine une maladie identique dans son allure générale, mais infiniment plus grave, quelquefois mortelle. L'examen des poumons à l'acmé de la maladie montre alors des lésions importantes, obstruction des bronches, condensation pulmonaire plus ou moins généralisée, œdème pulmonaire ; ce sont, nous le savons, les lésions de la grippe. *Il est donc possible de reproduire la grippe, par le virus filtrant, chez le furet.*

Cette grippe est transmissible de furet à furet. Elle est transmissible du furet au porc et du furet à l'homme (Smith et Stuart Harris). La grippe du furet est contagieuse et se transmet spontanément et expérimentalement d'un animal à l'autre. Les filtrats de produits pathologiques d'un furet, filtrés sur Berkfeld sont pathogènes pour le furet et le porc. La grippe du furet est donc due à un virus filtrant. Ce virus à lui seul, est nécessaire et suffisant pour provoquer la maladie. L'adjonction du bacille de Pfeiffer ou de tout autre microbe ne modifie nullement le tableau clinique. L'injection de ce virus filtrant au furet ne produit pas de phénomènes morbides.

La souris est également un animal utile pour l'étude du virus de la grippe. Les filtrats provenant directement des produits pathologiques du porc ou de l'homme sont, en instillations nasales, entièrement inactifs pour cet animal. Ils ne sont pathogènes pour la souris qu'après plusieurs passa-

ges par le furet (Andrews, Laidlaw et Smith, Francis et Magill). Par contre, une souris peut contracter la grippe directement à partir du filtrat de produits humains ou porcins si, après anesthésie, on plonge son nez et sa bouche dans la suspension pendant un temps nécessaire pour sept à huit inspirations (Shope).

Dans les deux cas, l'évolution de la maladie contractée par la souris est la même : après une incubation de deux à quatre jours, l'animal est en proie à une dyspnée de plus en plus intense, s'accompagnant de faiblesse générale. La maladie peut être mortelle d'emblée, mais, en général, elle ne le devient qu'après plusieurs passages de souris à souris, qui exaltent ainsi le pouvoir pathogène du virus.

Les lésions trouvées à l'autopsie des animaux morts ou sacrifiés sont celles de la grippe du furet : condensation plus ou moins importante, plus ou moins généralisée du parenchyme pulmonaire, œdème, bronchite.

La transmission du virus recueilli chez des souris s'effectue aisément à d'autres souris ou au furet. La transmission peut réussir indéfiniment. Il ne semble pas qu'il puisse y avoir de contamination entre souris par contagion de voisinage.

L'inoculation sous-cutanée intrapéritonéale ou cérébrale du virus ne détermine pas de phénomènes pathologiques. Le virus seul est responsable de la grippe de la souris. L'adjonction de bacilles de Pfeiffer ou autres ne modifie pas le tableau clinique.

Ainsi donc, on peut reproduire la grippe sur la souris à l'aide du virus filtrant et de ce virus seul.

Le lapin, le cheval, inoculés à l'aide de ce virus filtrant, ne réagissent par aucun phénomène pathologique.

Quelle que soit la provenance de la souche qui a servi à l'expérimentation, le virus recueilli est toujours pathogène pour les quatre grandes espèces sensibles : homme, porc, furet, souris. Il y a bien des petites différences entre la souche humaine et la souche porcine ; ainsi, on peut obtenir directement la grippe de la souris avec la souche porcine, alors qu'en partant de la souche humaine des passages sur le furet sont nécessaires. Mais, fait important, l'homme est sensible à la souche porcine, le porc non moins sensible à la souche humaine. Les vraies différences entre les deux souches ne commencent à devenir importantes que par leurs propriétés immunologiques que nous allons étudier maintenant.

L'IMMUNITÉ DANS LA GRIPPE

A) IMMUNITÉ NATURELLE

Nous avons vu que certains animaux étaient naturellement immuns contre le virus grippal, tels le lapin, le cheval. De même, la souris résiste à l'action de l'influenza : elle ne prend la maladie, qui devient alors très grave pour elle, que lorsqu'on introduit de grosses quantités de virus, très profondément dans ses bronches, ou encore lorsqu'on lui inocule un virus devenu actif par des passages sur le furet. Mais tous les animaux, sans exception, résistent à l'action du virus

introduit par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale. Notons, cependant, que le sérum des animaux naturellement immuns ne contient pas de substances protectrices contre le virus. Celui-ci, mélangé avec du sérum de cheval normal, garde des propriétés pathogènes.

B) IMMUNITÉ ACQUISE PAR LA MALADIE

ACCIDENTELLE OU EXPÉRIMENTALE

VACCINATION

Les espèces sensibles à l'action du virus de la grippe acquièrent, à la suite d'une infection spontanée ou expérimentale, une immunité solide. Elle se manifeste essentiellement par l'impossibilité de reproduire la maladie chez l'animal qui vient de terminer sa maladie. C'est ainsi qu'il faut expliquer l'impossibilité de reproduction de la maladie chez certains sujets humains ou chez certains animaux (porcs, chimpanzés) qui peuvent être infectés spontanément par l'affection. La durée de l'immunité est d'ailleurs variable, elle dure, en général, de quelques semaines à quelques mois et disparaît progressivement.

Les animaux et l'homme présentent l'immunité grip-pale, même après une atteinte légère par le virus. Alors que

le bacille de Pfeiffer, même s'il détermine des manifestations morbides, n'entraîne aucune immunité grippale, le virus seul, même quand il détermine des phénomènes très légers, une simple maladie du filtrat, un banal coryza, provoque une immunité anti-grippale solide. Aucun parallélisme n'existe donc entre la gravité de la maladie et la solidité de l'immunité. C'est la seule action du virus sur l'organisme qui l'immunise.

Les phénomènes morbides ne sont même pas indispensables pour que l'immunité se produise. L'introduction de virus grippal par voie sous-cutanée, intra-musculaire, ou intra-péritonéale, ne produit aucun trouble pathologique évident, c'est une maladie parfaitement inapparente qui n'en entraîne pas moins une immunité solide. C'est là la base de la vaccination préventive contre la grippe.

L'immunité ainsi acquise est spécifique contre la souche du virus employé. Un individu ou un animal immunisé contre la souche porcine n'est que partiellement ou pas du tout immunisé contre la souche humaine du virus. L'observation de WILSON et de STUART HARRIS est très démonstrative à ce sujet. Le dernier de ces auteurs immunisé contre la souche porcine, reçoit dans la figure des projections du nez d'un furet inoculé depuis trois jours avec de la souche humaine. Deux jours après, l'expérimentateur est atteint de grippe sévère et dans l'eau de lavage de sa gorge et de son nez on trouve le virus de souche humaine. Au dixième jour de sa maladie, ce médecin est d'ailleurs insensible à une nouvelle tentative d'inoculation de cette souche.

La spécificité de l'immunité de la grippe est encore dé-

montrée par la statistique de STOCKES, CHENOWITH, WAITZ, CLADEN et SHAW, qui au cours d'une épidémie d'influenza de souche humaine, soumettant 110 personnes à la vaccination par la souche humaine, 138 personnes à celle par la souche porcine, alors que 550 personnes non vaccinées servent de contrôle. Parmi les individus vaccinés contre le virus de l'épidémie 2,7 pour cent seulement tombent malades, tandis que dans les deux autres groupes, les 12,5 pour cent étaient atteints.

Une conclusion pratique se dégage de ces considérations : il est possible de vacciner préventivement hommes et animaux sensibles contre le virus de la grippe sans provoquer de trouble morbides à condition d'injecter le virus sous le peau ou dans les muscles. Le virus vaccinal doit être de la même souche que celle contre laquelle on veut vacciner.

C) PROPRIÉTÉ DES SÉRUMS IMMUNS

Le sérum d'individus immuns contre le grippe, acquiert des propriétés nouvelles dont nous étudierons les deux principales :

1. — *Pouvoir protecteur du sérum immun*

Le sérum d'un sujet immunisé contre la grippe possède une propriété neutralisante vis-à-vis du virus contre lequel il est immunisé. Ainsi un virus grippal, très pathogène pour la

souris, peut impunément lui être instillé si on a eu la précaution de le mélanger avec une quantité suffisante de virus d'un animal guéri de la grippe de l'homme (porc, furet, souris). On peut de la même façon inoculer le virus neutralisé dans les narines du porc, du furet, sans produire la grippe.

Les animaux restent néanmoins sensibles au virus introduit seul.

Le virus grippal, mélangé avec une quantité insuffisante de sérum immuns pour la neutralisation complète produit une maladie bénigne qui entraîne une immunité durable.

Le pouvoir protecteur du sérum humain est spécifique du virus contre lequel il est immunisé. Le sérum d'un porc guéri d'une influenza à souche porcine, ne neutralise pas le virus de souche humaine ou incomplètement. A cette règle, il convient cependant d'apporter une réserve ; le sérum d'un sujet immunisé par des atteintes répétées d'une même variété de virus peut neutraliser non seulement le virus homologue, mais aussi le virus hétérologue (immunité de groupe.)

En pratique, on peut étudier l'immunité d'un individu par le test de protection de la souris contre un virus grippal. Le sérum à examiner est mélangé en proportions variables avec les deux souches de virus grippal et injecté à plusieurs lots de souris. Si, par exemple, la souris ayant reçu le mélange sérum + virus porcin survivait, alors que celles qui ont reçu le sérum + virus humain venait à mourir, on dira que le sérum provient d'un individu immunisé contre la souche porcine du virus grippal.

Dans l'ensemble, la propriété protectrice du sérum apparaît, s'accroît et disparaît, progressivement, comme l'immunité, à l'inoculation nouvelle. Cependant un parallélisme absolu fait défaut entre les deux ordres de phénomènes. L'immunité n'existe plus lorsque le sérum possède encore le pouvoir protecteur. De plus, les animaux naturellement immuns (porc, cheval) ne possèdent pas de pouvoir protecteur du sérum. Néanmoins, l'injection d'un virus à de tels animaux confère cette propriété à ces animaux. On a pu ainsi préparer un sérum de cheval extrêmement actif contre l'influenza. Il peut arrêter ou atténuer une affection grippale mortelle, même s'il est injecté 24, 48 heures ou 3 jours après l'inoculation violente. C'est la base expérimentale de la sérothérapie préventive et peut être même, curative de la grippe.

2. — *Sensibilatrice spécifique.*

On peut encore mettre en évidence les anti-corps de la grippe à l'aide de la réaction de fixation du complément. L'antigène à employer est une culture de virus sur milieu de tissu embryonnaire vivant, ou le poumon de souris morte d'influenza. Cet antigène doit être fixé sur la sensibilisatrice pendant très longtemps, 1 heure d'étuve et 18 heures de glacière et c'est seulement après cette longue fixation qu'on peut rechercher la fixation du complément par le complexe hémolytique des hématies de mouton (Smith). Le titre de ces anti-corps indique le degré de l'immunité, car il croît avec l'augmentation de l'immunité, il peut ainsi servir à déceler les individus sensibles à la grippe en vue d'une vaccination préventive pratiquée avec discernement (Hoyle et Fairbro-

ther). En réalité, il semble que la corrélation entre la réaction de déviation du complément et la protection de la souris ne soit pas toujours aussi étroite (Smith). Elle peut manquer complètement avec des sérums pleinement efficaces pour protéger la souris. La réaction de fixation du complément est cependant d'un intérêt certain. Elle apparaît constamment au cours de l'immunisation d'un animal de laboratoire et même plus précocement que la propriété protectrice du sérum (Smith). Par contre, la spécificité de la réaction de fixation de complément est moins grande que celle du test de protection, en ce sens que les anti-corps provenant des deux souches capturent plus facilement l'antigène humain que l'antigène porcin. Ainsi, par exemple, un furet immunisé avec le virus porcin pourra présenter une réaction de déviation de complément négative avec l'antigène d'origine porcine, positive avec l'antigène d'origine humaine, alors que son sérum ne contient que des corps protecteurs contre le virus porcin. Cette constatation fait penser à l'existence de quelques modifications antigéniques dues à la culture du virus sur celles embryonnaires, mais elle montre aussi combien sont voisines les deux propriétés antigéniques des deux sources de virus et permet de comprendre un certain degré d'immunité croisée. Ces phénomènes sont toutefois extrêmement complexes et méritent une étude plus approfondie.

D) RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DES ANTI-CORPS DE L'INFLUENZA CHEZ L'HOMME

On ne peut mieux comparer ces recherches systémati-

ques effectuées sur l'homme qu'à celles qui ont été entreprises avec la tuberculine appliquée à l'exploration systématique de l'allergie tuberculeuse. Comme la cuti-réaction de Von Pirquet, la recherche du pouvoir anti-grippal du sérum humain a permis de reconstituer entièrement l'histoire des épidémies de grippe et d'en tirer des conclusions pratiques importantes.

Il est démontré qu'un individu dont le sérum est dépourvu d'action neutralisante pour le virus grippal acquiert cette propriété après une atteinte même légère de grippe. Le pouvoir protecteur est spécifique du virus, souche porcine ou humaine, qui a causé la maladie, et persiste 6 à 8 mois.

Ce pouvoir protecteur du sérum passe de la mère à son fœtus. Aussi le sérum d'enfants au-dessous de 6 mois possède exactement les mêmes anti-corps (proportions et souches) que celui des parents. Après l'âge de 6 mois, les anti-corps hérités s'éliminent et les enfants ne présentent plus de pouvoir protecteur anti-grippal dans leur sérum.

Avec l'âge, les atteintes par la grippe, maladie très commune, deviennent de plus en plus fréquentes et la proportion d'individus immunisés de plus en plus grande. Ainsi entre 1 et 5 ans, cette proportion s'élève jusqu'à 50 pour cent de sérums examinés et entre 20 et 40 ans, elle atteint 90 pour cent de sérums étudiés. Cela explique que de très nombreux individus sont plus ou moins fortement immunisés contre la grippe et qu'en cas d'épidémie ils resteront indemnes ou ne feront qu'une maladie légère, alors que les sujets susceptibles seront gravement atteints.

Mais cette immunité active, acquise par des infections grippale guéries, vis à vis de quelle souche de virus est elle effectuée ? Ici les résultats sont variables. Certains individus présentent un pouvoir protecteur pour le virus humain seul; d'autres pour le virus porcine seul; d'autres encore pour les deux souches de virus. Mais, chose impressionnante, au-dessous de l'âge de 10 ans, le sérum des enfants se montre presque exclusivement immun contre la souche humaine. Au contraire, au-dessus de cet âge c'est surtout contre la souche porcine que les sérums se montrent immuns. Or tous les échantillons de virus recueillis depuis dix ans dans les épidémies de grippe : l'épidémie anglaise de 1933-1934 et 1936, épidémies américaines de Porto-Rico et de New-York, de Philadelphie, de l'Alaska, épidémies de Leningrad, se sont montrés sans exception, être des virus ayant les propriétés de la souche humaine. Les enfants de moins de 10 ans ne peuvent donc logiquement pas être immunisés contre la souche porcine. Par contre, le fait que les adultes sont immunisés contre la souche porcine prouve que toutes les épidémies antérieures à il y a dix ans, dont celle de 1918, étaient dues à un virus ayant les propriétés de la souche porcine. Or, il n'y avait d'épidémies de grippe porcine qu'aux Etats-Unis. Jamais la moindre épidémie de hog-flu n'a été signalée en Europe. Et pourtant les européens comme les américains adultes sont immunisés contre la souche porcine. Force est donc d'admettre qu'en 1918 l'épidémie de hog-flu dans l'Etat d'Iowa était due au passage du virus de l'homme au porc.

Ce rétablissement historique permet d'insister sur le

fait que les souches du virus grippal sont toutes deux hautement pathogènes pour l'homme. A chaque menace d'épidémie nouvelle, il faut préciser la souche du virus en cause, et vacciner préventivement la population contre ce virus, ou tout au moins les individus dont le sérum ne neutralise pas ce virus.

CHAPITRE II

PROPHYLAXIE DE LA GRIPPE

La prophylaxie de la grippe est de réalisation extrêmement difficile et l'on doit constater que, jusqu'à présent, on n'a pas mis en œuvre les moyens permettant d'espérer l'extinction complète de la maladie. Les raisons en sont nombreuses.

La grippe est une maladie extrêmement diffusible elle est éminemment contagieuse dès la période d'incubation. Celle-ci étant par ailleurs très courte, l'extension du germe est très rapide et ce d'autant plus que les moyens de transport modernes lui permettent de gagner en peu de temps des pays très éloignés les uns des autres. Les premiers cas de grippe sont souvent bénins, évoluant sous le masque d'un rhume banal et c'est seulement lorsque l'extension du germe est importante que la nature véritable de l'affection se révèle en même temps que sa gravité effroyable. Déjà BROUSSAIS disait que la grippe était un « farfadet bien fait pour effrayer les médecins. »

Le mode de transmission du virus grippal, qui se fait par

contagion directe inter-humaine au moyen des particules humides de la toux et de l'éternuement, est aussi un facteur qui rend difficile la prophylaxie efficace de l'affection.

D'autre part la gravité relativement faible des cas initiaux rend illusoire la possibilité d'application de mesures sévères d'isolement.

La voie de l'avenir semble être la généralisation des méthodes préventives par un vaccin spécifique, et en cas d'urgence, l'injection prophylactique de sérum thérapeutique.

PROPHYLAXIE COLLECTIVE

Les règles de la prophylaxie collective ont pour but d'empêcher la contagion dans les collectivités en particulier dans celles exposées à la maladie par la présence continuelle de sujets atteints : hôpitaux, écoles, entourage de malades, etc. Les membres doivent être avisés par le médecin de la possibilité et de la nécessité d'application de mesures de prophylaxie individuelle dont nous parlerons plus bas.

On doit, en cas de menace d'épidémie de grippe fermer à temps les instituts d'enseignement public (écoles) : supprimer les permissions aux militaires, etc. On doit également fermer les salles de réunions publiques, spectacles, cafés, etc.

Il est essentiel d'isoler strictement, chaque fois que c'est possible, le malade même légèrement atteint qui est toujours un foyer de contagion. En temps d'épidémie, il est habituel de

voir le personnel soignant (médecins, infirmières, mères d'enfants malades) continuer son travail, même avec des signes d'une maladie commençante et contribuer ainsi à la transmission de la maladie. L'isolement des sujets atteints doit avoir lieu aussi souvent que possible. Dans les milieux pauvres, dans les familles nombreuses occupant un petit logement et où l'isolement est impossible, on exigera le transfert à l'hôpital. Une attention toute particulière sera portée sur les collectivités où la promiscuité des individus favorise la contagion rapide : casernes, internats, asiles. Il faut soustraire immédiatement à ces milieux les premiers grippés et surveiller ensuite attentivement les individus indemnes pendant plusieurs jours. « En matière de prophylaxie contre la grippe a dit M. L. Marti, il ne faut pas attendre le malade, on doit le rechercher. » Un exemple entre mille permet de comprendre l'efficacité de ces mesures : au cours de l'épidémie de 1918, l'affection est introduite dans le détachement militaire de l'Institut Pasteur de Garches. Roux fait immédiatement isoler tout sujet qui présente le moindre symptôme suspect. Le résultat ne s'est pas fait attendre et en 8 jours l'épidémie était enrayée.

On doit éviter, en cas d'épidémie et de l'isolement qu'elle nécessite, l'encombrement dans les hôpitaux. On doit prévoir la possibilité de créer rapidement des services spéciaux de désencombrement.

Les sujets particulièrement menacés par la grippe doivent être l'objet d'une protection soignée. Comme tels doivent être considérés : les nourrissons, les femmes enceintes et nourrices, les vieillards, les convalescents et opérés, les rachiti-

ques, les rougeoleux, les scarlatineux, etc. On interdira les visites à de tels malades, on éloignera d'eux les grippés et on leur appliquera les différents moyens de prophylaxie individuelle.

Il est important d'écourter le temps d'attente dans les consultations d'hôpital, en particulier dans les consultations d'enfants où un isolement rigoureux s'impose.

Les mesures prophylactiques à prendre dans les hôpitaux sont de toute première importance. Elles éviteront en grande partie la contagion entre hospitalisés et la contamination du personnel soignant. Une déclaration des entrées de grippe et des cas de contagion à l'intérieur de l'hôpital est nécessaire.

Dans chaque hôpital il faut construire une station d'isolement particulière, annexée au service de médecine générale ou au service des maladies infectieuses. Une telle station est facile à réaliser par évacuation d'une partie d'un service. Une consigne strictement observée sera donnée pour transférer dans ce service d'isolement tout malade qui présentera les signes de certitude ou de suspicion de la maladie. Le transfert se fera dès les premiers symptômes. Les malades récemment opérés, agités ou qu'il est impossible de transporter, pour n'importe quelle autre raison, doivent être isolés dans leurs services dans des chambres d'isolement. Le personnel soignant s'entourera de toutes les précautions pour éviter la contagion à l'intérieur du service. Si l'espace dont on dispose le permet, il est même utile d'effectuer un isolement entre grippés graves et bénins. On a, en effet, remarqué que les pneumonies gra-

veés, voire mortelles, s'observent chez des voisins de lit et même chez des malades se succédant dans la même chambre. De telles chambres où un malade gravement atteint a été hospitalisé, doivent être désinfectées. On interdira les visites aux grippés et, s'il le faut, aux autres malades de l'hôpital. Le personnel hospitalier et les sujets dont la visite aux malades est absolument indispensable, devront se soumettre aux règles générales de prophylaxie individuelle.

Il est évident que l'application de toutes ces mesures avec toute la rigueur qu'elles exigent, est impossible. Mais leur réalisation dans la mesure du possible est déjà suffisante pour enrayer en grande partie la propagation de la maladie et diminuer considérablement le nombre de cas de contagion dans chaque hôpital. Il faut proclamer sans cesse l'efficacité de ces mesures prophylactiques et lutter énergiquement contre l'engouement et le scepticisme de certains membres du personnel soignant. Les bienfaits des précautions de prophylaxie sont en grande partie fonction de l'énergie, et de la minutie avec lesquelles on les applique et aussi de la foi en leur efficacité. Il faut se pénétrer de l'importance de ces notions par l'étude des statistiques et des représentations graphiques, très démonstratives, citées à ce sujet dans différents pays. Ainsi, par exemple, l'établissement d'un service d'isolement pour grippés (100 lits sur 300 réservés aux grippés), le transfert immédiat de tous les grippés de l'hôpital, dans ce service, l'interdiction des visites a permis, au cours de l'épidémie de 1933, de faire baisser du jour au lendemain les cas de contagion à l'intérieur de l'hôpital, de 13 à 1, alors que le nombre des admissions des malades grippés se maintenait pendant un mois encore à 15 par jour. (Berger, Seemayer et Sametz).

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Le mode de propagation du virus de la grippe (propagation directe d'homme à homme) permet de comprendre que la prophylaxie individuelle est la plus importante pour l'arrêt de l'extension de la maladie. On doit en divulguer les éléments par les voies les plus variées : T. S. F., journaux, affiches ou brochures, qui s'efforceront de montrer la gravité des épidémies de grippe, la possibilité d'une prévention individuelle et les moyens de l'obtenir. Ceux-ci peuvent viser deux buts : d'une part, éviter le contact avec l'agent morbide ; d'autre part, augmenter la résistance de l'organisme, vis-à-vis de cet agent, par des moyens spécifiques ou non spécifiques.

Pour éviter le transfert de la grippe par les gouttelettes projetées par la toux, l'éternuement, la conversation, les grippés devront, au moment d'effectuer ces actes, tenir un mouchoir devant leur bouche. Hegler et Prussnitz rappelaient récemment cette vieille règle que lorsqu'on se tient à deux mètres de distance d'un grippé et en dehors de la direction dans laquelle celui-ci parle, tout danger de contagion est à écarter.

La contagion par contact avec des objets appartenant à un grippé sera évité par de fréquents lavages, et désinfection des mains. De même, une désinfection du nez et de la gorge par des antiseptiques doux est à préconiser. Il faudra éviter les antiseptiques trop énergiques qui, loin de protéger la muqueuse, la rendent, tout au contraire, plus vulnérable et plus accessible au virus grippal. (Le Rée.) L'instillation de Protargol est en général suffisante. L'essence de thérébenthine est probablement un bon antiseptique des voies respi-

ratoires, car au cours de l'épidémie des Landes, les ouvriers travaillant à la fabrication de cette essence furent indemnes d'une atteinte de cette maladie.

En période d'épidémie, il faut, dans la mesure du possible éviter les lieux de réunions (spectacles, réunions, transport en commun, etc.), à cause du danger de contamination par l'air chargé de particules virulentes et à cause des personnes, qui, au début de leur maladie, sont éminemment contagieuses.

Au cours d'une épidémie de grippe, toute visite aux malades doit être évitée et cela non seulement dans l'intérêt des visiteurs, mais aussi dans celui du malade. Les cas sont, en effet, très nombreux où des personnes très légèrement atteintes, ont transmis la maladie à des malades non grippés, opérés récents par exemple. Si ces visites sont indispensables, il faudra appliquer strictement les règles d'hygiène précitées et, mieux encore, le port d'un masque.

Le port d'un masque facial, facile à improviser par l'application de bavette de chirurgien, ou encore plus simplement par le port devant la bouche et le nez de quelques épaisseurs de gaze, est malheureusement une précaution très peu connue et pourtant des plus efficaces. Vincent avait, en 1918, proposé un masque formé de huit épaisseurs de gaze, enduit d'huile goménolée. M. Nanchoux, TANON ont proposé même d'organiser des concours pour obtenir un masque seyant (Tanon (confér. radio, *Le Journal*)).

Il faut espérer que l'usage systématique de ce masque facial se répandra rapidement en temps d'épidémie. Il faut

aider à son succès par la mise en vente de masques prêts à porter et vendus à bas prix par une propagande bien comprise, par la publication des résultats favorables de cette même prophylaxie qui jouit, *a priori*, d'un préjugé défavorable. Renz, Berger, Seemayer et Schnetz Pransniiz, et de nombreux autres auteurs ont récemment observé la pleine efficacité du masque facial en matière de prophylaxie de la grippe. Ils insistent sur la nécessité absolue du port de ce masque par le personnel soignant dans les services de grippés et dans les services hospitaliers, où une contagion serait particulièrement fâcheuse (salles d'opérations, maternités, crèches, etc.). Seulement, comme le fait remarquer Tanon, il faudrait qu'il pût être maintenu en temps de grippe, même dans la vie courante.

Enfin, pour certaines personnes qui doivent à tous prix éviter l'infection, peut se poser la question de la fuite vers des pays épargnés par la maladie ou dans un endroit où les chances de contagion sont réduites. Il faudra, bien entendu, tenir compte des dangers d'un voyage en temps d'épidémie (contamination dans un moyen de transport en commun).

Telles sont les différentes précautions à prendre pour éviter la contagion en temps d'épidémie. Comme on le voit, par leur énumération sommaire, elles sont très nombreuses, souvent difficiles à appliquer, bien plus souvent encore difficilement acceptées et mal appliquées. Aussi, à ces mesures de prophylaxie ayant pour but d'éviter le contact avec le virus faut-il en ajouter d'autres qui ont pour but d'augmenter la résistance que l'organisme oppose à l'infection virulente. Plusieurs méthodes ont été proposées dans cet ordre d'idées. Nous les décrirons rapidement les unes après les autres, en

indiquant d'abord les précautions d'hygiène générale, qui éviteront une diminution de la résistance de l'organisme, puis la chimio-prophylaxie, enfin la vaccination préventive.

I. — EN TEMPS D'ÉPIDÉMIE, tout doit être mis en œuvre pour éviter une baisse de la résistance générale de l'organisme qui deviendrait ainsi plus sensible à la maladie. On évitera alors tout refroidissement, toute cause de fatigue importante. Un soin particulier doit être donné à l'alimentation, non seulement au point de vue quantitatif (on voit que l'hypo-alimentation est un facteur prédisposant important pour la gravité des maladies infectieuses), mais aussi et surtout au point de vue qualitatif. Depuis les remarquables travaux de Mouriquand, on sait combien une carence vitaminique, même légère et insuffisante, peut se traduire par des troubles cliniques bien caractérisés, peut être cause de gravité d'une maladie infectieuse, qui reste bénigne chez des animaux témoins nourris correctement. Cette prédisposition d'un organisme carencé, même partiellement, en vitamines à faire des maladies infectieuses très graves serait générale. Elle s'observerait même dans des organismes carencés en vitamines quelconques (A ou C par exemple) et, d'après Szent Gyorgi, dont on connaît la compétence en matière de vitaminologie, elle expliquerait nombre d'affections difficiles à concevoir chez un individu non carencé.

II. — LA CHIMIO-PROPHYLAXIE de la grippe a été défendue et son efficacité a été contestée par de nombreux auteurs. Nous ne reviendrons pas sur la désinfection du nez et de la gorge qui fournit un moyen, sinon toujours pleinement effi-

cace, du moins utile dans presque tous les cas. On a préconisé d'administrer des médicaments chimiques divers dans le but de combattre préventivement l'infection à son début. Ainsi, certains auteurs prescrivent 0 gr. 50 d'urotropine par voie buccale, à prendre tous les jours (Kleinert) ; d'autres préconisent une cure d'iode (Berg). Mais le médicament qui a été le plus souvent employé dans ce but et sur une très grande échelle est indiscutablement la quinine.

Déjà, au cours de la pandémie de 1889, Graeser administrait 0 gr. 50 de quinine dans un grog. Cette thérapeutique préventive a été remise en honneur au cours de l'épidémie allemande de 1933. Ottfried Mueller donnait aux membres du personnel soignant trois comprimés de quinine à 0 gr. 10 par jour, et il a remarqué que l'institution de ce traitement coïncide avec une diminution nette des cas de contagion parmi les personnes soumises à cette thérapeutique. Arnt estime que, de tous les médicaments réputés comme ayant une action préventive contre la grippe, seule la quinine mérite d'être retenue. Spitta relate que les membres de sa famille absorbaient, avec une « régularité pénible », 0 gr. 05 à 0 gr. 10 de quinine quotidiennement et attribue à ce traitement le fait qu'au cours des épidémies de 1918-1919, 1928-1929 et 1933, aucun cas de contagion n'a été enregistré. L'efficacité de ce traitement est aussi soutenue par Prantznitz. Berger, Seemayer et Schnetz ont représenté graphiquement l'effet de la prophylaxie grippale par la quinine chez 173 infirmiers soumis, quotidiennement, à 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine et à une dose égale de salicylate de soude. Au cours des dernières semaines de janvier 1933, le nombre des cas de contagion parmi les infirmiers était parallèle au nombre de cas

de grippe admis du dehors (Balk, Berger). La chimio-prophylaxie quininique a fait tomber le nombre quotidien des cas de contagion de 10-13 à 1 et cela dès le lendemain de l'application de cette thérapeutique et alors que l'épidémie de grippe a sévi encore pendant longtemps. Avant la chimio-prophylaxie, 21,6 % des infirmiers tombaient malades, alors que ce moyen prophylactique a fait baisser ce chiffre à 4,8 %. Dans le service spécialement réservé aux grippés et comprenant 100 lits, une seule infirmière contracta la maladie malgré l'absorption de quinine, et encore cette maladie a-t-elle été très bénigne, bien que les malades qu'elle soignait fussent atteints pour la plupart de gripes très sévères à l'acmé de leur évolution et compliquées de pneumonies. D'autres infirmières ont, il est vrai, manifesté quelques légers troubles : fièvre légère, lassitude, irritabilité, céphalée et courbature qui ne les ont jamais empêchées de vaquer à leurs occupations. Par contre, sur 8 infirmières qui ne sont pas soumises à cette thérapeutique prophylactique par la quinine, 2 sont tombées assez gravement malades, bien qu'elles ne fussent pas employées au service des grippés. Sur 20 médecins ayant absorbé de la quinine, quelques-uns seulement ont présenté des symptômes négligeables de grippe ; un seul a contracté une maladie typique. Impuissante pour arrêter complètement l'évolution de la maladie, la quinine serait donc, dans la majorité des cas, utile par la bénignité de l'affection que les auteurs attribuent sous son action. La durée de telles affections n'a jamais excédé trois à cinq jours. Nous ne ferons que citer la discussion qui a eu lieu sur le procédé de prophylaxie de la grippe. Scheller a donné quotidiennement à 91 hommes de la garnison de Bonn 0 gr. 50 de qui-

nine dans une boisson alcoolisée. Dans cette garnison, 7 hommes ont contracté la maladie et cela dans les cinq jours qui ont suivi le début du traitement, alors que, dans les garnisons voisines où celui-ci n'a pas été institué, 21, 10, 42 et 31 hommes sont tombés malades. Tranjen a observé un arrêt net de l'épidémie de sa caserne dès le quatrième jour du traitement, alors que, pendant longtemps encore, la grippe continuait à sévir parmi la population civile. Schnetz, dans un service de neurologie, a pu se rendre compte de l'efficacité de la quinine au cours d'une petite épidémie hospitalière, au printemps 1935. La contagion a été arrêtée net dans la salle des hommes dès l'application du traitement, alors qu'elle continuait dans la salle des femmes non soumises à cette prophylaxie. D'après les auteurs de Graz, on doit mettre en œuvre cette thérapeutique, aussitôt que possible, dès les premiers cas de grippe apparaissant dans des pays même éloignés. On doit la continuer jusqu'à l'extinction complète de l'épidémie. En cas de grippe sporadique, le traitement ne sera institué que pour les personnes particulièrement exposées à l'infection. On peut aussi recourir au traitement quininique unique lorsque, pour une raison quelconque (visite à un malade, par exemple), on s'expose à l'infection ou, encore, dès les premiers symptômes d'une grippe commençante. Bien entendu, au cours de la grossesse, des métrorragies, de l'intolérance à la quinine, cette drogue ne sera pas administrée. D'ailleurs, à la dose habituelle de 0 gr. 25, on peut quelquefois, quoique rarement, observer des signes d'intolérance : bourdonnement d'oreilles, surdité, céphalée, vertiges, anorexie, hyper ou dysménorrhée. Tous les auteurs qui ont employé la quinine dans la prophylaxie de la grippe n'ont

pas obtenu les brillants résultats des médecins de Graz. Ainsi, Friedrich l'a essayée à plusieurs reprises avec des fortunes diverses. Arkema, tout récemment, a appliqué ce traitement dans l'armée hollandaise et n'a pas obtenu de résultats satisfaisants. D'après Spitta, on peut mettre ces insuccès sur le compte du retard avec lequel on a commencé le traitement par la quinine dans ces cas, soit encore sur l'insuffisance des doses administrées.

Signalons aussi qu'on a, récemment, préconisé comme traitement prophylactique de la grippe, une ou plusieurs séances d'irradiations sur les rayons ultra-violets (Gourevitsch et collaborateurs).

III. — NOUS ARRIVONS MAINTENANT A LA VACCINATION SPÉCIFIQUE contre la grippe, par des moyens biologiques variés. Le vaccin le plus anciennement employé est un vaccin microbien contenant des bacilles de Pfeiffer, du pneumocoque, du staphylocoque tués par la chaleur. Cette vaccination, préconisée en France par Bezançon et Legroux, a été surtout pratiquée à l'étranger. En Angleterre, sur 60.000 hommes, on en soumet 16.000 à cette vaccination (une ou deux injections). Parmi les vaccinés, on compte 14 p. 1.000 de cas de grippe, avec 1,6 de complications pulmonaires et 0,12 de décès ; tandis que les témoins non vaccinés fournissent 47,3 pour 1.000 de cas de grippe, avec 15,3 de complications pulmonaires et 2,25 de décès.

En Amérique, un vaccin contenant des bacilles de Pfeiffer, des pneumocoques, streptocoques et staphylocoques a donné également des résultats encourageants. Sur 94.000 vaccinés, on a relevé 87 p. 1.000 de grippe, avec 4,4 pneu-

monies, alors que les témoins ont fourni 287 p. 1.000 cas, avec 21 pneumonies. En France, Stevenin et Patez ont enregistré une mortalité et morbidité moindre chez des enfants vaccinés préventivement. En Allemagne, enfin, une telle vaccination paraît assez employée. Tigger l'a employée sur une assez large échelle ; Torrens, Duval et Harris ont récemment expérimenté le même procédé. Ils estiment qu'il peut, théoriquement, rendre service en immunisant l'organisme contre le facteur surinfection, habituel dans la grippe. Cependant cette vaccination n'est pas, à elle seule, suffisante pour prévenir la maladie. Des succès certains n'ont, pratiquement, pas été obtenus (Hegler, Muller). Mais les auteurs ne voient aucun inconvénient à employer les petites doses répétées de vaccin, car un succès est toujours possible. On doit cependant éviter la production de « phases négatives » d'immunité par l'injection de grosses doses qui peuvent nuire à la période d'incubation de même que chez les malades en infection latente (Muller, Pransnitz).

A la suite des travaux de Besredka sur l'immunité locale et ses conséquences, pour la prophylaxie de la diathénosité (vaccin bilié par voie buccale), on a proposé des vaccins à absorber par voie buccale et de composition analogue à celle que nous avons citée pour les vaccins injectables. En Suisse, le vaccin délivré par les instituts de bactériologie, dénommé « Buccaliri », a été expérimenté avec grand succès comme moyen de prophylaxie de la grippe par Jost. Le même vaccin, il est vrai, n'a donné aucun résultat entre les mains de Ziegler, qui n'accorde à ce produit aucune vertu prophylactique ni atténuante sur la grippe.

La voie que doit suivre la prophylaxie de la grippe doit

certainement être modifiée par les découvertes récentes sur la nature de la grippe et les phénomènes immunologiques auxquels elle donne lieu. Un vaccin vivant de souche humaine ou porcine, selon les circonstances, injecté par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, produira, sans le moindre trouble, une immunité active, solide et durable. Le vaccin pourra être injecté à tout individu dont le sérum sanguin se montrera dépourvu d'anticorps spécifiques (épreuve de réaction de la souris ou réaction de déviation du complément encore à perfectionner). Les premiers résultats publiés par des auteurs américains (Stockes et ses collaborateurs), se montrent très encourageants, car sur 110 personnes vaccinées par le vaccin spécifique (virus filtrant de souche humaine), 2,7 % ont été atteinte, alors que, parmi les témoins, 12,5 % ont été touchés.

Enfin, il est à prévoir que dans les cas où il faut prévenir la grippe rapidement et où on ne peut pas attendre la production d'immunité active, nécessairement longue, une injection de sérum thérapeutique (sérum de cheval hyperimmunisé par exemple) pourra se montrer d'une très grande efficacité, en fournissant une immunité transitoire, mais immédiate.

CHAPITRE III

TRAITEMENT DE LA GRIPPE

La question du traitement de la grippe se pose au médecin, non seulement au cours de chaque onde épidémique, mais aussi dans les nombreux cas sporadiques, donc plusieurs fois par an. Nous ne pouvons et ne devons établir aucune distinction entre le traitement de la grippe épidémique et celui de la grippe sporadique, ces deux formes de la maladie étant dues au même virus. Tout au plus, pourrions-nous envisager successivement le traitement des formes bénignes fréquentes et ne demandant qu'à guérir et le traitement des formes graves et compliquées qui nécessitent la mise en œuvre de traitements spéciaux divers.

La grande pandémie de 1918 et les accès épidémiques qui lui ont succédé, nous ont fourni l'occasion d'éprouver l'efficacité de nos traitements. L'appréciation de leur valeur — sans doute rendue possible par le vaste champ d'expériences que constitue pour le thérapeute une épidémie de grippe — est cependant entaché de nombreuses difficultés. Il

est, en effet, difficile de faire la part des variations du germe épidémique dans les différentes ondes infectieuses au cours de la même épidémie, de ses variations dans des localités diverses et à des époques diverses. De même, il est délicat de comparer l'action d'un traitement sur un malade où la puissance de germes mixtes d'infection secondaire joue un rôle si important. Néanmoins, un traitement de la grippe, simple, non compliqué, semble avoir, dans la plupart des cas, des résultats favorables ; c'est celui qui a été appliqué empruntons la description à MM. TANON et CAMBASSEDES.

I. — FORMES BÉNIGNES

Garder le lit, même dans les formes légères, dans une chambre aérée et éclairée, dont on assainira l'atmosphère par des vaporisations d'essences aromatiques ou plus simplement en faisant bouillir, à feu continu, des feuilles d'eucalyptus.

Pendant toute la durée fébrile, alimentation faite de 1 litre 1/2 à 2 litres de lait coupé au quart d'eau de Vals, d'Evian ou d'eau pure et prise à intervalles égaux dans le courant de la journée.

Après chaque absorption de lait, nettoyage de la bouche.

Si le malade est sujet à des troubles intestinaux, mieux vaut remplacer le lait par des bouillons de légumes et, bientôt, par des bouillies légères (crèmes de riz, à l'eau de riz),

par exemple. Réalimentation progressive et prudente après la poussée thermique.

Gargarismes à l'eau oxygénée faible ou selon la formule de Darier :

Salicylate de soude.....	2 gr.
Bicarbonate de soude.....	2 gr.
Chlorate de soude.....	2 gr.
Miel rosat	75 gr.
Eau distillée	225 gr.

Chez l'enfant, nettoyer la gorge avec un gros tampon monté d'une solution de Niol au quart.

Deux fois par jour, mettre, dans chaque narine, quelques gouttes d'huile goménolée ou faire des pulvérisations ou inhalations désinfectantes, au protargol par exemple.

Chez le jeune enfant où l'otite est à craindre en raison du large abouchement de la trompe d'Eustache dans le cavum, la désinfection de celui-ci apparaît importante. On conseillera la seringue (en ébonite) à bout olivaire (genre Marfan), mettre 4 à 5 gouttes de la solution suivante :

Eucalyptol	0 gr. 25
Huile de vaseline.....	30 gr.

dans chaque narine, la tête renversée en arrière.

Si l'infection grippale persiste, nettoyer attentivement la cavité buccale (gencives, dents, langue) avec une brosse à dents, douce, imbibée de la solution ainsi faite. Dans un verre d'eau de Vals ou de Vichy, ou d'eau bicarbonatée, à

raison d'une demi-cuillerée à café de bicarbonate de soude, mettre une cuillerée à café de glycérine et de jus de citron.

Matin et soir, donner un des cachets suivants :

Bromhydrate de quinine.....	o gr. 10
Aspirine	o gr. 25
Caféine	o gr. 03

3 cachets par jour.

Dans le cours de la journée, donner 2 à 3 grogs et des tisanes diurétiques.

Si l'asthénie est marquée, user de l'acétate d'ammoniaque dans une potion de Todd, mais surtout avoir recours à l'adrénaline aux bonnes doses et, pendant la convalescence, à la strychnine associée à l'arsenic, à la caféine.

Assurer l'évacuation des selles par un lavement quotidien au besoin, et ne donner de purgatif qu'après la défervescence.

Telle est la thérapeutique la plus simple et qui se montre pleinement efficace dans la majorité des cas, comme a pu le démontrer M. le Professeur Tanon, dans ses rapports au G./Q. G. au cours des épidémies de grippe. A cela rien d'étonnant, puisque, dans une maladie essentiellement bénigne, si elle n'est pas compliquée, elle exige le repos au lit, une désinfection minutieuse du rhino-pharynx pour prévenir les complications, et une médication antiseptique générale et tonique. Les enveloppements sinapisés du thorax sont, en règle, superflus dans les formes simples. Remarquons qu'au sujet de la quinine aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement de la grippe, certains auteurs allemands se montrent tout à fait enthousiastes. L'injection et même l'in-

gestion de cette substance, associée à l'uréthane, au calcium, au cardiazol, par exemple, serait suivie d'une chute brusque de la température, et d'une amélioration rapide de l'état général. Berger prétend que l'injection de quinine abrège la durée de la période hyperpyréthique de la maladie, abrège la durée de la période sufébrile consécutive, détermine une convalescence rapide et diminue les dangers d'une complication pulmonaire.

Le problème de l'hospitalisation du grippé est très important à considérer. Nous avons vu que, plutôt que de laisser un grippé dans un petit appartement surpeuplé, dans de mauvaises conditions d'hygiène, exposant l'entourage du malade, il valait mieux réclamer son admission à l'hôpital. Néanmoins, ce n'est là qu'un pis-aller qu'on évitera chaque fois que possible. Comme pour tant d'autres maladies infectieuses, le pronostic d'une grippe soignée en ville est infiniment meilleur que celui des grippés d'hôpital, sans doute à cause de l'extrême contagiosité des germes d'infection secondaire, qui font toute la gravité de la maladie, et qu'il est difficile de combattre dans les hôpitaux où, en temps d'épidémie, les malades sont littéralement entassés.

II. — FORMES GRAVES

Toutes autres sont les indications thérapeutiques dans les formes graves septicémiques, s'accompagnant d'emblée de gros troubles de l'état général, d'une asthénie profonde, d'une grosse défaillance cardio-vasculaire.

Sur la conduite générale du traitement de telles formes, l'accord est à peu près fait. Dès qu'une épidémie a tendance à donner des cas sévères de grippe ou dès qu'en temps normal une grippe s'annonce grave, on doit lutter contre la décompensation cardiaque et les complications pulmonaires. On peut ainsi employer, comme le préconisent MM. Tanon et Cambessèdes la formule de Marfan :

Eucalyptol	1 gr.
Camphre	2 gr.
Ether	8 gr.
Huile d'olives stérilisée.....	32 gr.

A employer à raison de une injection sous-cutanée de 2 à 3 cc. trois ou quatre fois par jour.

Ou selon la formule de Floran :

Strychnine	0 gr. 01
Camphre	5 gr.
Ether	10 gr.
Huile stérilisée.....	30 cc.

10 cc. par jour.

On administrera des boissons diurétiques en abondance, 2 litres d'eau lactosée par jour ; associées s'il le faut à la théobromine, au sérum glucosé iso ou hypertonique et goutte à goutte rectal.

On prescrira aussi une thérapeutique antithermique excellente, représentée par des enveloppements humides, tièdes ou frais, à renouveler toutes les trois heures. La désinfection du rhino-pharynx sera effectuée avec une minutie toute particulière. La surveillance du malade portera sur le cœur, les poumons, la tension artérielle.

Malgré cette thérapeutique, les formes graves, malignes de la grippe, ne montrent quelquefois aucune tendance à une amélioration rapide. C'est alors qu'on se pose la question de l'emploi de différents traitements spéciaux, dont l'efficacité semble très variable et, en tout cas, imprévisible.

III. — TRAITEMENTS SPÉCIAUX

De nombreuses médications antiseptiques ont été tour à tour proposées. Nous ne ferons que les énumérer : urotropine, en ingestion ou en injections intraveineuses (Renon, Loeper, Ravaut, Pissavy, Robine), à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour en solution de 0 gr. 25 par cc. : le Bleu de Méthylène (Loeper et Grosdidier, Blum), le cacodylate de gaïacol (0,05 à 0,10) en solution aqueuse ; le goménol par toutes les voies, l'eucalyptol qui peut aussi être employé en lavements, en frictions et en inhalations (Théroloix), la talianine (Lesné), le novarsenhobenzol par voie buccale ou intraveineuse (Bruce), les dérivés de la sulfonide, ont été employés.

La vaccinothérapie qu'on a essayée dans les formes graves, mais non compliquées de la grippe, semble agir (les fois où elle agit) par un mécanisme de choc. On s'est efforcé de déterminer ce choc par d'autres moyens : injections de sérum de cheval, de lait, d'or colloïdal, d'étain, d'arsenic, de rhodium. Le choc thérapeutique ainsi obtenu peut quelquefois être d'une brutalité et d'une intensité redoutables. L'électrargol semble donner des résultats plus faciles à prévoir.

On a également tenté de hâter la guérison à l'aide d'un abcès de fixation. On peut le provoquer par une injection sous-cutanée d'essence de thérébentine (1 à 2 cc.). L'incision se fait vers le troisième jour. Ce procédé thérapeutique compte de très nombreux partisans.

Certains auteurs attirent l'attention sur le parti qu'on peut tirer, en thérapeutique grippale, de l'action du calcium qui empêche les processus inflammatoires et exsudatifs et a une action antispasmodique et cordiotonique. On peut l'employer avec succès dans les formes où la note pulmonaire (cyanose, dyspnée) et œdémateuse (crachats spumeux) est dominante. L'injection de gluconate de calcium, par exemple, entraîne, d'après Berger, une amélioration importante de l'état général et de celui de l'appareil circulatoire.

Les sérums thérapeutiques employés dans ces cas sont nombreux. Nous reviendrons sur l'action des sérums polyvalents dans les pneumopathies grippales. Dans les gripes non compliquées, ils se sont montrés d'une certaine efficacité entre les mains de Friedmann (1918), Steinsbrinck (1923), Brasch (1927). Cette action n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (Muller et Regler). Beaucoup plus efficace semble être la thérapeutique par le sérum de convalescent. On doit l'employer systématiquement, et aussitôt que possible, dans les cas de grippe grave. Torrens a observé de bons résultats ; Hegler lui préfère, dans les cas de grippe toxique, une transfusion ou, mieux, une immuno-transfusion de sang de convalescent.

Là encore, comme pour la prophylaxie, les découvertes

récentes de l'étiologie de la grippe promettent d'être extrêmement fécondes. Cependant, l'injection de sérums immuns ne semble pas pourvue d'une action nette sur l'infection grippale de la souris.

IV. — TRAITEMENT DES DIFFÉRENTS ORGANES OU APPAREILS

Les voies respiratoires supérieures seront l'objet des soins très minutieux. La désinfection du rhino-pharynx, les inhalations désinfectantes font partie du traitement de la grippe même bénigne. La toux incessante, pénible, sera calmée par les indications habituelles : codéine, opiacés, poudre de Dover.

Une médication antispasmodique a été préconisée par certains auteurs pour lutter contre la contraction bronchique, traduite par une dyspnée asthmatiforme. Dans les cas où on constate de la bradycardie, il est utile de prescrire l'atropine (Auerbach), quand cette vagotonie n'existe pas, il est préférable d'administrer de l'adrénaline ou de l'éphédrine qui, en plus, régularise la circulation pulmonaire. Les expectorants trouvent aussi leur indication dans les gripes avec toux sèche, ou avec expectoration difficile.

L'appareil circulatoire fera également l'objet d'une surveillance très stricte. Certaines formes s'accompagnent d'une asthénie cardio-vasculaire très précocce. Il faut alors prescrire la digitaline, ou encore mieux l'ouabaïne. Dans les formes œdémateuses avec fièvre, œdème pulmonaire, foie douloureux, expectoration mousseuse, une saignée abondante asso-

ciée à l'ouabaïne, à la morphine, pourra soulager le cœur et le tonifier.

La vitamine C a été administrée dans les gripes avec syndrome hémorragique, due à une altération des capillaires sanguins.

Les phénomènes douloureux fréquents chez les malades atteints de trachéite, d'angine intense, au point d'entraîner de l'insomnie, une altération rapide de l'état général, ressortissent des anti-névralgiques habituels en même temps que d'une thérapeutique anti-phlogistique.

V. — COMPLICATIONS

Nous ne pouvons, ici, décrire le traitement de toutes les complications de la grippe qui sont, comme on le sait, très variées et peuvent porter sur tous les organes.

En cas de forme asthénique, adynamique, en rapport probablement avec une insuffisance surrénale aiguë, on administrera de l'adrénaline à hautes doses par voie buccale, ou en injection, ou même de l'extrait surrénal total. On y associera les tonicardiaques. Il ne faut pas employer le sérum glucosé dans ce cas (Alibert).

Les affections suppurées des cavités péripharyngées (sinus et oreille moyenne) sont de diagnostic assez difficile, au cours de la grippe. On doit les soigner précocement avec recours à l'intervention chirurgicale en temps voulu. Lais-sées à leur évolution spontanée, ces suppurations se compli-

quent, en effet, volontiers de méningite, de thrombose des sinus, de septicémie.

On tentera la décongestion pulmonaire par les enveloppements sinapisés, associés à des enveloppements frais, l'application de ventouses scarifiées, on fera même une saignée. Dans les dyspnées d'origine bronchioliques ou pneumoniques, on pourra pratiquer des injections sous-cutanées d'oxygène.

Les complications pleurales sont fréquentes et les indications thérapeutiques en sont délicates. Un point est acquis actuellement : il ne faut pas intervenir chirurgicalement trop tôt, en pleine évolution des lésions pulmonaires sous-jacentes, sous peine d'aggraver celles-ci par le choc opératoire. Lorsque la suppuration est cantonnée à la seule plèvre, les indications varient selon le germe en cause. La pleurésie purulente à streptocoques est très grave et nécessite une intervention de drainage large, cependant trop souvent inopérante. La pleurésie à pneumocoques est d'un pronostic meilleur. On pourra, dans ce cas, commencer par instituer un traitement médical qui, quelquefois, entraîne la guérison : ponctions répétées de la plèvre avec injections modificatrices intrapleurales, bleu de Méthylène, acridine (Friedmann), air ou azote qui, en décollant la plèvre, évitent la formation de symphyse (P.-E. Weill et Loiseleur), sérum antipneumococcique. Mais, en réalité, l'efficacité de la sérothérapie curative paraît discutable. Elle serait plus grande dans la prévention des complications broncho-pulmonaires. Quant aux vaccins microbiens mixtes, faits avec des pneumocoques, des streptocoques, des bacilles de Pfeiffer tués, leur utilité dans les traitements et la prévention de ces complications a été soutenue par cer-

tains auteurs ayant employé le vaccin anti-grippal de l'Institut Pasteur ou encore celui de Minet ou de Philippon (vaccin iodé). Bien souvent, malgré ces thérapeutiques nombreuses, la pleurésie purulente persiste, l'état général ne s'améliore pas, les germes retirés par ponction pleurale n'ont aucune tendance à disparaître et on est obligé de recourir à l'ouverture de la plèvre avec ou sans résection costale. La gymnastique respiratoire sera prescrite à la suite, bien entendu.

Les complications pulmonaires proprement dites : abcès pulmonaires en particulier, soulèvent les mêmes problèmes. Il ne faudra pas se montrer trop interventionniste dans ces suppurations pulmonaires et n'opérer que lorsque les traitements médicaux (alcool intraveineux, aspiration bronchique, etc., etc.) ont échoué.

VI. — CONVALESCENCE

On n'oubliera pas le vieux principe que, pendant une durée égale à une fois et demie la durée de la maladie (comptée du début jusqu'à l'apyrexie complète), le malade sera considéré comme convalescent et, comme tel, évitera toute fatigue, et se soumettra à une surveillance médicale attentive.

CONCLUSIONS

I. — Les épidémies de grippe sont d'une très grande gravité. L'étude de leur évolution, au cours des siècles, montre qu'elles apparaissent et disparaissent d'une manière cyclique. On doit craindre un retour offensif de la maladie et préparer les bases d'une prophylaxie rationnelle.

II. — Les récentes découvertes, concernant l'étiologie et la pathogénie de la grippe, sont de la plus haute importance pour la prophylaxie de cette affection. Elles portent essentiellement : a) Sur les rapports entre la grippe épidémique ou interpandémique et le coryza banal ; b) Sur les rapports entre la grippe humaine et certaines maladies spontanées ou expérimentales de quelques animaux ; c) Sur le rôle respectif du virus filtrant et du bacille de Pfeiffer dans la pathogénie de cette affection ; d) Sur les phénomènes immunologiques auxquels la maladie donne lieu.

III. — Le coryza banal de l'homme est dû à un virus filtrant qu'on retrouve constamment dans la grippe épidémique ou interpandémique. Ce virus filtrant est inoculable aux porcs, chez lesquels il détermine une maladie bénigne, identique à celle produite par l'inoculation intra-nasale du virus filtrant isolé dans l'épidémie d'influenza porcine de l'Etat

d'Iowa en 1918. Associé au bacille de Pfeiffer, ce même virus donne lieu à une grippe porcine typique ou hog-flu. Le même virus filtrant est inoculable au singe, au furet et plus difficilement à la souris. Chez ces deux derniers animaux, le virus filtrant seul, sans adjonction de bacille de Pfeiffer, produit des manifestations d'allure grippale.

IV. — Dans la grippe humaine, le bacille de Pfeiffer fait toute la gravité de la maladie (de même peut-être que d'autres germes d'infection secondaire), mais la maladie elle-même est due au virus filtrant spécifique, seul agent de la contagion et de l'immunité consécutive.

V. — L'immunité grippale, d'assez courte durée mais solide, s'observe chez des sujets (hommes ou animaux) guéris, même après une simple « maladie du filtrat » très bénigne. Elle s'abtient aussi par inoculation sous-cutanée et intramusculaire du virus filtrant qui immunise sans aucune réaction pathologique de l'organisme. Le sérum des animaux immuns possède des antidotes, dont le plus important se reconnaît au pouvoir protecteur de la souris contre l'infection grippale. On a pu ainsi démontrer l'existence de deux souches de virus de l'influenza, dont une (la souche porcine) était responsable de l'épidémie de 1918, et l'autre (la souche humaine) se retrouve dans toutes les épidémies postérieures à 1918.

VI. — La prophylaxie de la grippe, en dehors des règles classiques (isolement, port d'un masque, désinfection des voies respiratoires supérieures), peut bénéficier hautement de ces découvertes. Il faudra vacciner par la souche du virus qui est responsable de l'épidémie menaçante. En cas d'urgence, une injection de sérum préventif pourra être effectuée.

VII. — La thérapeutique de la grippe déclarée ne sera, par contre, que peu modifiée par ces découvertes. Expérimentalement, le sérum protecteur ne possède que des vertus curatives faibles ou nulles. Aucun progrès, dans le traitement de la grippe, n'a été réalisé depuis l'épidémie de 1918.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président,*

TIFFENEAU.

L. TANON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREWES, LAIDLAW et SMITH. — The susceptibility of mice to the viruses of human and swine influenza. *The Lancet*, 1934, II, p. 859.
- Influenza. Observations on the recovery of viruses from man and on the antibody content of human sera. *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, 16, p. 566.
- ARREMA. — La quinine dans la prophylaxie de la grippe. *Mil. geneesk. Tijdschr.* 26, 1937, p. 89 et *Nedere. Tijdschr. Geneesk* 1937, p. 3023.
- ARNDT. — Zur klinik insbesondere zur Hämatologie der die-sjährigen Grippe. *Med. Klin.* 1933, p. 1238.
- ATERBACH. — Zur Therapie der akuten Grippenbronchitis. *Ibid.* 1933, p. 325.
- BÉCLÈRE. — Influenza. Revue générale, I. L'influenza épidémi-que et l'épizootie porcine ou « hog-flu ». *Pr. Méd.* n° 5, 1937, p. 73.
- II. L'influenza expérimentale des furets et des souris. *Pr. Méd.*, n° 27, 1937, p. 505.
- III. Du simple rhume à l'influenza épidémique. *Pr. Méd.*, n° 44, 1937, p. 817.
- IV. Le rôle respectif du bacille de Pfeiffer et du virus spéci-fique dans l'influenza humaine. *Pr. Méd.*, n° 67, 1937, p. 1203.
- BERGER et SCHNETZ. — Möglichkeiten der Grippeprophylaxe. *Ther. der Gegenw.* Nov. 1935. Grippebehandlung. *Ibid.* Déc. 1935.

- BERGER, SEEMAYER et SCHMITZ. — Das heutige Bild der Grippe. Munch. M. W., 1934, p. 119.
- BLAKE et CECIL. — Production in monkeys of an acute respiratory disease resembling influenza by inoculation with bacillus influenza. J. Exp. Med., 1920, 32, p. 691 et J. A. M. A., 1920, 74, p. 170.
- BURNET. — Influenza on the developing egg. I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus. Brit. J. Exper. Path., 1936, 17, p. 289.
- II. Titration of egg-passage virus by the pock-counting method. Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sc., 1936, 14, p. 241.
- III. The neutralization of egg virus by immune sera. Ibid., 1936, 14, p. 247.
- IV. The pathogenicity and immunizing power of egg virus for ferrets and mice. Brit. J. Exp. Path., 1937, 18, p. 37.
- CECIL et STEFFEN. — Acute respiratory infection in man following inoculation with virulent bacillus influenzae. J. of. Inf. Dis., 1921, 28, p. 201.
- CONGRÈS INTERNATIONAL DE VARSOVIE, 1927.
- CUNTA, MAGALHAES et FONSECA. — Mem. de Instit. Oswaldo Cruz, 1918, 10, p. 174.
- DENNIG. — Ueber den Charakter der gegenwärtigen Grippeepidemie in Berlin. D. M. W., 1937, I, p. 178.
- DOCHEZ, SHIBLEY et MILLS. — A study of acute infection of the respiratory tract in the Ape. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1929, 26, p. 562, 27, p. 59.
- DOCHEZ, MILLS et KNEELAND. — Study of the virus of the common cold and its cultivation. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1931, 28, p. 513.
- Studies on the etiology of influenza. Ibid., 1933, 30, p. 1017.
- A study on the etiology of influenza. Ibid., 1934, 32, p. 406.
- Studies on the common cold. IV. Cultivation of the virus. J. of. Exp. Med., 1936, 63, p. 559.

- Studies on the virus of influenza. *Ibid.*, 1936, 63, p. 581.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — La grippe est-elle une maladie à virus filtrant ? C. R. de l'Ac. des Sciences, 21 oct. 1918, p. 606.
- Etiologie et prophylaxie de la grippe, Paris, 1929.
- Transmission au furet du virus de la grippe humaine. *Ac. de Med.*, 24 nov. 1936, p. 408 et 9 févr. 1937, n° 6.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et CHEVÉ. — Transmission au furet du virus de la grippe humaine. *Ac. Méd.*, III^e série, 117, 1937, p. 183.
- ECKARDT, FLOHN et JUSATZ. — Ausbreitung u. Verlauf der Grippe-epidemie 1933 in Abhängigkeit von meteorologischen u. geographischen faktoren. Eine gromedizinische Untemehung. *Ztsch. Hyg.*, 1936, 118, p. 64.
- ELKELES. — Mededeelingen nit het Instituut vor praeventive. *J. of Path.*, 1937, 44, p. 213.
- FENYVÉSSY et KOPP. — Beiträge zur Aetiologie der Influenza. 26 *J. f. Bakt.*, 1926, 98, p. 477.
- FOSTER. — The etiology of common colds. *J. A. M. A.*, 1916, 66, p. 1180.
- The probable role of a filtrable virus as the causative factor with experiments on the cultivation of a minute microorganism from the nasal secretion filtrates. *J. Inf. Dis.*, 1917, 21, p. 451.
- FRANCIS. — Transmission of influenza by a filtrable virus. *Science*, 1934, 80, p. 457.
- Immunological relationship of straus of filtrable virus recovered from cases of human influenza. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, 32, p. 1172.
- Recent advances in the study of influenza. *J. A. M. A.*, 1935, 105, p. 251.
- FRANCIS et MAGILL. — Cultivation of human influenza virus in an artificial medium. *Science*, 1935, 82, p. 353.
- Immunological studies with the virus of influenza. *J. of Exp. Med.*, 1935, 62, p. 505.
- The incidence of neutralising antibodies for human in-

- fluenza virus in the serum of human individual of different ages. Ibid., 1936, 63, p. 655.
- FRANCIS et SHOPE. — Neutralization tests with sera of convalescent or immunized animals and the viruses of swine and human influenza. Ibid., 1936, 63, p. 645.
- FRIEDEMANN. — Dû Behandlung der Grippe. D. M. W., 1933, p. 219.
- GOUREVITSCH, etc. — Le rôle des U. V. dans la prophylaxie de la grippe. 265 f. Bakt, 1937.
- GOVER. — Influenza mortality in the U. S. 1936. Publ. Health. Refr. 1936, p. 1399.
- HOESSLIN (V.). — Begrenzung des Begriffes « grippaler Infekt ». Med. Klin., 1936, II, p. 1687.
- HOYLE et FAIRBROTHER. — Isolation of influenza virus and relation of antibodies to infection and immunity : the Manchester influenza epidemic of 1937. Brit. Med. J., 1937, I., p. 655.
- ISHIWARA. — Beitrag zur Frage der Influenzaerreger nach Versuchen an Menschen. Zbl. f. Bakt., 1923, 90, p. 55.
- JOLTRAIN. — Considérations sur l'épidémie de grippe de 1934-1935. Ac. Méd., 1936, 115, p. 763.
- JOST. — Die aktive perorale Schutzimpfung gegen Grippe (Influenza) mit Buccalin. Schw. M. W., 1936, I, p. 145.
- LAIDLAW. — Epidemic influenza a virus disease. The Lancet 1935, I, p. 1118.
- LAIDLAW, SMITH, ANDREWES et DUNKIN. — Influenza. The preparation of immune sera in horses. Brit. J. Exp. Path., 1935, 16, p. 275.
- LEWIS et SHOPE. — Swine influenza. II. An hemophilic bacillus from respiratory tract of infected swine. J. of. Exp. Med., 1931, 54, p. 361.
- LODEN KEMPER. — Zur Biologie des Keuchhusten u. Influenza-bacillus. Zbl. Bakt. I. Orig., 1937, p. 131.
- LONG et DOULL. — Etiology of acute upper respiratory infection (common cold). Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1930, 28, p. 53.

- Mc BRYDE. — Some observations on the « hog-flu » and its seasonal prevalence in Iowa. J. Am. Vet. Med. Ass., 1927, 71, p. 368.
- Mc BRYDE, NILES et MOSKEY. — Investigations on the transmission and etiology hog-flu. Ibid., 1928, 73, p. 331.
- MAGILL et FRANCIS. — Studies with human influenza virus cultivated in artificial medium. J. Exp. Med., 1936, 63, p. 803.
- MULLER. — Du Grippe. M. m. W., 1933, p. 1842.
- NICOLLE et LEBAILLY. — Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe. C. R. Ac. Sc., oct. 1918, p. 607.
- OLITSKY et GATES. — Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients. IX. The recurrence of 1922. J. Exp. Med., 1922, 36, p. 501.
- OLITSKY et Mc CARTNEY. — Studies on the nasopharyngeal secretions from patients with common colds. Ibid., 1923, 38, p. 127.
- PARK et COOPER. — J. of. Immunology, 1921, 6, p. 81.
- PETTIT, MUDD et PEPPER. — The Philadelphia and Alaska strains of influenza virus. Epidemic influenza a in Alaska, 1935. J. A. M. A., 1936, 106, p. 890.
- PFEIFFER. — Du Aetiologie der Influenza. Ztschr. f. Hug. u. Inf. krankh., 1893, 13, p. 357.
- Influenza. Zbl. f. Bakt. 1921, 85, p. 43.
- REINWEIN. — Grippe D. m. W., 1937, I, p. 175.
- RENSZ. — Ueber Grippe u. Grippebekämpfung im Kindesalter. Munch. m. W., 1934, p. 127.
- RÖSLER. — Du Grippe. Ibid., 1933, p. 520.
- SCHMIDT. — Zur Actiologie von Schnuppen und Grippe. D. m. W., 21 oct. 1920, p. 1181.
- Grippe und Lungenentzündung. Ibid., 1937, I, p. 172.
- SELTNER. — Zur Actiologie der Influenza. Ibid., 1918, II, p. 932.
- SHIBLEY, MILLS et DOCHEZ. — Studies of the etiology of the common cold. J. A. M. A., 1930, 95, p. 1553.
- SHOPE. — Swine influenza. I. Experimental transmission and pathology. J. Exp. Med., 1931, 54, p. 349.

- III. Filtration experiments and étiology. Ibid., 1931, 54, p. 373.
- Studies on immunity to swine influenza. Ibid., 1932, 56, p. 575.
- The infection of ferrets with swine influenza virus. Ibid., 1934, 60, p. 49.
- The infection of ferrets with swine influenza virus. Ibid., 1935, 62, p. 261.
- The incidence of neutralising antibodies for swine influenza virus in the sera of human being of different ages. Ibid., 1936, 63, p. 669.
- Immunisation experiments with swine influenza virus. Ibid., 1936, 64, p. 47.
- SNOFRE et FRANCIS. — The susceptibility of swine to the virus of human influenza. Ibid., 1936, 64, p. 791.
- SMITH. — Cultivation of the virus of influenza. Ibid., 1935, 16, p. 508.
- The complement-fixation reaction in influenza. The Lancet, 1936, II, p. 1256.
- SMITH, ANDREWES et LADLAW. — A virus obtained from influenza patients. Ibid., 1933, II, p. 66.
- Influenza. Experiments on the immunization of ferrets and mice. Brit. J. Exp. Path., 1935, 16, p. 291.
- SMITH. — Influenza. Gnyss. Hosp. Rep., 1936, 86, p. 269.
- SMITH et STUART-HARRIS. — Influenza infection of man from the ferret. Lancet, 1936, II, n. 121.
- SMORODINTSEFF, DROBYSHEVSKAYA et SHISTIKINA. — Clinical and laboratory investigations on volunteers infected with Pfeiffer Bacillus. Lancet, 12 déc. 1936, p. 1381.
- On the aetiology of the 1936 influenza epidemic in Leningrad. Ibid., p. 1385.
- STOKES, CHENOWETH, WALTZ, GLADEN et SHAW. — Results of immunization by means of active virus of human influenza. J. of. Clin. Invest., 1937, 16, p. 237.
- TANON. — La grippe pandémique et les grandes manifestations

mondiales. Revue Scientifique, n° 7, 15 juillet 1937, p. 239.

— Les maladies infectieuses en 1937. La Médecine, décembre 1937.

TANON et COMBASSÉDÈS. — La grippe et son traitement. Monogr. de la Médecine, octobre 1925.

TCHIVSKY. — Gaz. des Hôp., 16 sept. 1936, p. 1285.

TROISIER. — Etudes expérimentales récentes sur les maladies infectieuses, Paris, 1935.

YAMANUCHI, SAKAKAMI et IWASHIWA. — Etude sur la grippe épidémique de 1918-1919. C. R. Ac. Sc., 30 juin 1919, p. 1346.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

CHAPITRE PREMIER

ÉTIOLOGIE DE LA GRIPPE.....	12
Recherches anciennes	12
Recherches récentes	16
Étiologie de la grippe.....	16
A) <i>Étiologie de la grippe du porc ou hog-flu....</i>	16
B) <i>Étiologie de l'influenza humaine.....</i>	19
C) <i>Le virus filtrant de la grippe.....</i>	24
L'IMMUNITÉ DANS LA GRIPPE.....	28
A) Immunité naturelle	28
B) Immunité acquise par la maladie accidentelle ou expérimentale. — Vaccination.....	29
C) Propriété de sérums communs.....	31
1. <i>Pouvoir protecteur du sérum immun.....</i>	31
2. <i>Sensibilité spécifique</i>	33
D) Recherche systématique des anti-corps de l'influen- za chez l'homme.....	34

CHAPITRE II

PROPHYLAXIE DE LA GRIPPE.....	38
PROPHYLAXIE COLLECTIVE	39
PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE	43

CHAPITRE III

TRAITEMENT DE LA GRIPPE.....	53
I. Formes bénignes	54
II. Formes graves	57
III. Traitements spéciaux	59
IV. Traitement des différents organes ou appareils..	61
V. Complications	62
VI. Convalescence	64
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	69

